

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

POUR LE

N° 1305

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Christiane, Claudie, Simone ARNOUS

née le 7 Novembre 1938 à Boulogne s/Seine

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 1962

FORME DOULOUREUSE

DE L'HEPATITE CHOLOSTATIQUE DE LA GROSSESSE.

Président : Mr. Charles DEBRAY, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Christiane, Claudie, Simone ARNOUS
née le 7 Novembre 1938 à Boulogne s/Seine
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :



FORME DOULOUREUSE
DE L'HEPATITE CHOLOSTATIQUE DE LA GROSSESSE.

Président : Mr. Charles DEBRAY, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550215_0039

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaililis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE

2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAINES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MED.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales :	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Beaujon	LEGER (L.)
Cochin	PATEL (J.)
Hôtel-Dieu	GORDIER (G.)
Pitié	GOSSET (J.)
Saint-Antoine	SICARD (A.)
Salpêtrière	OLIVIER (Cl.)
Tenon	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANG (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	OASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
Bouicaut	SOULIÉ (P.)
Broussais	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Cochin	BARIÉTY (M.)
Hôtel-Dieu	SÈZE (S. de)
Lariboisière	DREYFUS (G.)
Pitié	KOURILSKY (R.)
Saint-Antoine	DEBRAY (G.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEROT (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DAVID (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	GARGIN (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	LACONNE (M.)
Cliniques obstétricales	MERGER (R.)
Baudelocque	VARANGOT (J.)
Foch (Suresnes)	RENARD (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	AUBRY (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	LELONG (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BERNARD (E.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MICHAUX (L.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	GOSTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	DECHAUNE (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	ROUX (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	GAULTIER (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	PADOVANI (P.)
Clinique toxicologique	DOMART (A.)
Clinique traumatologique	POILLEUX (F.)
Sémiologie médicale	COUVELAIRE (R.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	TURPIN (R.)
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	GABROL (C.) GOUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (M ^{lre} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSET (F.) CHOMETTE (G.) Anatomie pathologique GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.) Anesthésiologie KERN (E.) VOURC'H (G.) Bactériologie BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) Biochimie médicale BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) GARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.) Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports PLAS (F.) Carcinologie BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.) Dermato-Syphiligraphie CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) Electro-Radiologie LEDOUX-LEBARD (G.) Hématologie BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) Histologie COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.) Hydrologie BESANÇON (F.) CORNET (A.) Hygiène BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPHI-JALOUSTRÉ (H.) Maladies infectieuses BASTIN (R.) DUPONT (V.) Médecine légale DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.) Médecine du travail ALBAHARY (C.) Neuro-chirurgie PERTUISSET (B.) Obstétrique GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TROVIER-ROZAT (J.) Ophtalmologie BRÉGEAT (P.) DUROIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.) Oto-rhino-Laryngologie DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) Parasitologie GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.) BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) Pathologie chirurgicale (Cl. de) GAUDART-D'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) Pathologie exotique SCHNEIDER (J.) Pathologie expérimentale BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICMET (G.) AUSANNHAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) Pathologie médicale FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.) JOSEPH (R.) LAPOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACHI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LEOHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)	Psychiatrie	TRICHOT (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GAGNEPOT (L.) m. conf. Pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
		Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) ANFLINE (A.) pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)	
Bibliothécaires	Mmes BONTET (J.), FORGET (F.), Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Grand-Père

Le Docteur LOUIS BOIDIN
Médecin Honoraire des Hôpitaux de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

qui sut allier pour moi, l'art
d'être un grand médecin et l'art
d'être grand-père

A mon Père

Le Docteur JEAN ARNOUS
Médecin de l'Hôpital Léopold-Bellan
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il me donna le goût de la Médecine
et fut toujours pour moi un guide
bienveillant.

Qu'il trouve ici l'expression de
mon affectueuse reconnaissance.

A ma Mère,

Avec toute ma tendresse.

A mon Frère, A ma Soeur,

Mes meilleurs amis.

A mon fiancé, FRANCOIS CROSNIER LECONTE,
Ex imo corde

A mes Parents.

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur CH. DEBRAY

Médecin de l'Hôpital Bichat
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a accueillie dans son service
avec tant de gentillesse spontanée,
et qui a bien voulu me faire l'hon-
neur d'accepter la présidence de cet-
te thèse.

Il demeurera pour moi le modèle du
grand patron.

Qu'il soit assuré de mes sentiments
respectueux et reconnaissants.

Au Docteur FRANÇOIS BESANCON

Assistant des Hôpitaux de Paris.

Qui a bien voulu s'intéresser à
notre thèse et nous faire bénéficier
de ses précieux conseils.

Nous le prions de trouver ici l'as-
surance de notre sincère reconnais-
sance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANCON

Monsieur le Professeur SICARD

Monsieur le Docteur HEPP

Monsieur le Docteur LAMBLING

Externat :

Monsieur le Docteur BOURDIAL

Monsieur le Docteur M. MORIN

Monsieur le Docteur GRENET

Monsieur le Professeur GARCIN

Monsieur le Docteur DE GRACIA NSKY

Monsieur le Professeur CH. DEBRAY

Avec ma profonde reconnaissance.

Ils m'ont accueillie avec bienveillance, permis de profiter de leur précieux enseignement et appris quelles doivent être les qualités essentielles du médecin.

FORME DOULOUREUSE
DE
L'HEPATITE CHOLOSTATIQUE
DE LA GROSSESSE

L'observation d'une hépatite cholostatique de la grossesse, dans le service du Professeur CH. DEBRAY à l'Hôpital Bichat, nous a donné l'occasion d'étudier l'ensemble des caractères cliniques et biologiques de cette maladie et de souligner les dangers d'erreur de diagnostic de certaines formes cliniques.

Toutes les variétés d'ictère peuvent évidemment se rencontrer chez la femme enceinte; nous ne saurions ici les envisager toutes. Nous limiterons notre étude aux ictères relevant d'une atteinte hépatique semblant liée à la grossesse elle-même.

Cette affection possède deux grands caractères:

- une formule biologique et histologique de cholostase;
- la récurrence lors de grossesses ultérieures.

Certaines observations publiées prêtent à discussion car elles possèdent le second caractère mais non le premier, le microscope montrant :

- { des signes de nécrose cellulaire
- { avec dislocation des travées.

On est en droit de se demander s'il existe deux formes distinctes d'hépatite proprement gravidique, l'une cholostatique, l'autre inflammatoire. Nous ne possédons pas suffisamment d'éléments pour trancher et nous admettrons provisoirement qu'il n'existe qu'une seule hépatite gravidique, groupant dans un cadre unique les cas publiés et réservant pour la discussion les arguments qui pourraient inciter au démembrement.

P L A N D ' E T U D E

- I - Nous rapporterons une observation d'ictère cholestatique au cours de la grossesse, étudiée dans le service du Professeur CHARLES DEBRAY

 - II - Nous étudierons ensuite successivement, puis en les regroupant en un tableau, les divers cas rapportés dans la littérature.

 - III - Nous reprendrons alors notre observation en soulignant les traits communs avec les descriptions étudiées, puis ses caractères inhabituels et trompeurs.

 - IV - Nous évoquerons quelques hypothèses pathogéniques.

 - V - Enfin, nous nous efforcerons de tirer de cette étude quelques déductions pratiques.
-

RESUME DE L'OBSERVATION

Jeune femme de 26 ans, Iranienne.

Survenue d'un ictère intense précédé de prurit au 5ème mois d'une première grossesse.

Diagramme biologique de rétention avec hyposerumalbuminémie.

3 crises douloureuses, épigastriques, font pratiquer une laparotomie exploratrice : voies biliaires extra hépatiques totalement libres.

Biopsie : cholostase intra-hépatique.

Accouchement prématuré au 6ème mois d'un foetus non ictérique.

Ecoulement immédiat et pendant 3 heures de bile noire, puis pendant plusieurs semaines, de liquide presque incolore.

Echec de diverses thérapeutiques, sous le contrôle du drainage biliaire.

Régression extrêmement lente en 2 mois.

Etude endocrinienne négative.

Absence de séquelles hépatiques.

OBSERVATION

Madame M..., Ingénieur-Chimiste, Iranienne, âgée de 26 ans, primipare, est admise dans le service le 15 Mai 1960, enceinte de 5 mois et demi, pour un ictère intense.

I - Le premier signe est l'apparition d'un prurit généralisé. Une semaine après survient une crise douloureuse épigastrique brutale, post prandiale, sans irradiation dorsale, sans frissons, (la température n'est pas prise); accompagnée de vomissements qui soulagent la malade. Cette crise cède au bout de quelques heures, le prurit s'accroît notablement à ce moment, il n'y a pas d'autres manifestations pré-ictériques.

L'ictère apparaît le 14 Avril, une semaine après la douleur, 15 à 20 jours après le début du prurit, qui revient de plus en plus intense.

Examen clinique à l'entrée :

L'ictère est franc, cutanéomuqueux. Les urines sont foncées. Les selles mastic. Il n'y a ni hépatomégalie, ni splénomégalie, ni vésicule palpable. On note des lésions de grattage.

Examens complémentaires (cf. tableau 17 Mai)

L'hémogramme est normal.

Les signes biologiques sont plutôt ceux d'un ictère par rétention avec :

- une hypercholestérolémie à 2,50 g
- un taux normal de prothrombine
- un transit normal du galactose
- des réactions de floculation négatives
- des phosphatases alcalines élevées à 10 U. Bodansk ;
- une hyperbilirubinémie à 85 mg %

Les seules notes discordantes sont :

- une hypoprotidémie : 60 g protides totaux, par chute de la sérum albumine 23 g par l. Les α_2 globulines sont très augmentées; les ρ globulines s'élèvent à 12,2 g. Les γ sont abaissées à 7,5 g.
- La vitesse de sédimentation atteint 62 mn en 1 heure.

On remarque aussi que le taux d'estérification du cholestérol n'excède pas 0,44.

Dans le service, la malade a 2 crises douloureuses épigastriques avec gêne respiratoire, les 16 et 19 Mai, durant plusieurs heures.

Calmées par des vomissements bilieux.

Deux diagnostics sont alors discutés : l'un est l'hépatite cholestatique de la grossesse, l'autre est la lithiase cholécystienne en raison des crises douloureuses.

Les radiographies de l'abdomen sans préparation sont normales. Le tubage duodénal est impraticable. Par sécurité, on se refuse à pratiquer la ponction biopsie en raison de l'ictère et la laparoscopie en raison de la grossesse. Au terme d'une discussion dont les éléments seront soulignés plus loin, on se décide à pratiquer une laparotomie exploratrice.

Le compte-rendu opératoire (31 Mai - Professeur MARCEL ROUX), révèle que : "la vésicule est complètement collabée, le foie est de volume, de consistance et d'apparence normaux. Il n'y a pas d'obstacle sur la voie biliaire principale.

On pratique une cholécystostomie.

Cholangiographie : bon débit à 13 puis à 26 cm; imprégnation de la vésicule d'un cystique grêle et du cholédoque, mais il n'y a pas de passage dans le duodénum.

Etude histologique : (cf. photographie) - (Prof. LAUMONIER, 16.10.60).

Les travées conservent leur disposition normale. Les sinusoides sont un peu élargis.

Plusieurs faits sont remarquables :

1 - C'est d'abord et surtout l'existence d'une cholostasie considérable : elle est à la fois dans les canalicules, elle s'étend aux hépatocytes voisins qui renferment de petits grains pigmentaires, enfin on surprend en certains endroits des images très nettes de régurgitation depuis les cellules glandulaires jusqu'aux sinusoides voisins.

On n'a pas pu mettre en évidence d'image pigmentaire à l'intérieur des passages de Hering, en tout cas, aucune distension des canaux biliaires principaux dans les espaces porte, n'a été constatée.

2 - Un deuxième fait est la quasi intégrité des hépatocytes. Les cellules sont régulièrement disposées, pas d'altération dénégérative du protoplasme ni de modification notable du noyau.

3 - Enfin, il n'y a pratiquement pas de modification mésenchymateuse: les espaces portes identifiés ont une largeur normale, une structure non remaniée, les cellules de Kupffer sont en général intactes, l'étude du glycogène montre que cette substance est très peu abondante ".

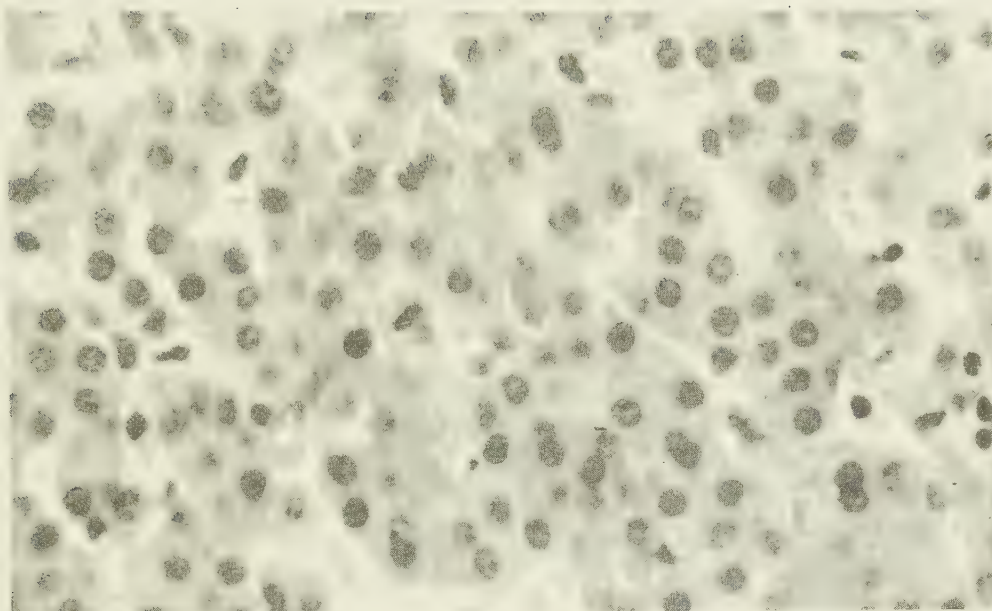


Fig. N° 1

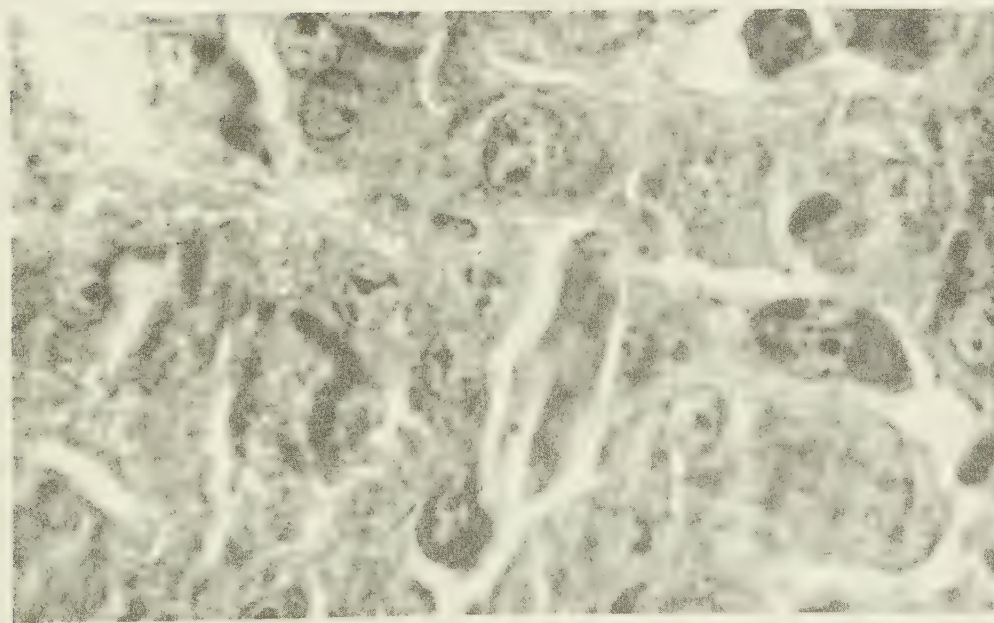


Fig. N° 2

Donc, cette biopsie confirme le diagnostic d'hépatite cholestastique de la grossesse : l'architecture du foie est intacte, la cholestase est intense, on est frappé par l'absence de distension des canaux biliaires principaux des espaces portes. Il n'y a aucune modification mésenchymateuse, les hépatocytes sont intacts.

II - Aucun écoulement biliaire ne se produit par la sonde de cholécystostomie dans les suites opératoires immédiates.

4 jours après l'intervention, la malade accouche d'un foetus mort, non ictérique. Le placenta n'est pas ictérique (le 4 Juin à 5 H 20) Le 4 Juin à 9 heures, 4 heures après l'avortement, le bocal contient 600 cc environ de bile verte très foncée, quasi noire, (qui n'a pas été analysée). 3 heures plus tard, la décharge biliaire cesse tout à fait, elle est remplacée par l'écoulement très lent, 1/4 de litre par jour, d'un liquide transparent, presque incolore, à peine ictérique : qui contient de la bilirubine à l'état de traces. On vérifie par une nouvelle cholangiographie que le drain est bien resté en place dans la vésicule : le passage du produit opaque dans le duodénum ne se produit qu'à la pression de 20 cm d'eau.

L'ictère persiste alors pendant plusieurs semaines, et diverses tentatives de thérapeutique médicale dont on pouvait facilement vérifier l'efficacité par le drain, sont entreprises sans succès :

- une cholérétique classique : le déhydrocholate de soude n'a aucun effet;
- l'alpha-chymotrypsine par voie générale (2 fois 25 U = 5 mg IM/24h) est sans résultat;
- l'hyaluronidase instillée par le drain (500 cc dans du sérum physiologique pendant 3 jours) n'est pas plus efficace.

La corticothérapie est alors essayée :

Le cortancyl aux doses de 40 mg est sans effet ; il est augmenté jusqu'à 80 mg qui produisent des bouffées de chaleur, puis un Méléna.

Des tubages duodénaux avec sulfate de Magnésie sont également inopérants.

Les examens biologiques (cf. tableau 20 et 26 Juin) montrent une bilirubinémie qui reste à 100 mg avec un cholestérol total à 4 g., des protides qui sont remontés à 70 g par litre avec une sérum albumine qui reste basse à 37,3 g/l. Un ionogramme pratiqué dans le sang et le liquide de drainage est normal. La vitesse de sédimentation reste accélérée : 22 - 35. On remarque une leucocytose à 21.300.

La guérison s'amorce 6 semaines environ après l'expulsion du foetus mort, sans qu'aucune thérapeutique ne puisse être invoquée. Les selles se recolorent progressivement, la bile apparaît à la sonde de cholécystotomie fin juin.

Au début d'Août, l'ictère a presque disparu, les urines sont normales, le drain vésiculaire ramène de la bile vraie, le sulfate de Magnésie déclenche une cholérèse pendant 48 heures.

Le 20 Août : la B.S.P. injectée par voie I.V. n'apparaît à la sonde de cholécystotomie qu'au bout de 4 heures.

Divers examens sont pratiqués dans la bile de drainage dont nous voyons le résultat sur le tableau ci-contre.

L'ictère régresse peu à peu, le taux de sérum albumine du plasma remonte, la bilirubinémie est à 4 mg %₁₀₀, le cholestérol à 1,6 g avec un rapport d'estérification à 0,80, l'électrophorèse est norma-

1e. L'état général excellent.

Madame M... est revenue nous voir en Novembre pour une série d'examens biologiques dont les résultats ont tous été normaux, elle était en parfaite santé. (cf. tableau).

Le dosage hormonal

pratiqué la veille de l'accouchement prématuré était normal.

Date 1960	17 Mai	31 Mai	4 Juin	20 Juin	26 Juin	21 Juillet	20 Août	2 septembre	28 Novembre
Delta-Cortisone									
N.F.S. GR. GB.	4.270.000 8.430			4.550.000 10.200	3.360.000 <u>21.300</u>			4.380.000 8.400	4.770.000 6.600
V.S. _{mn.}	62-103			22-35					9-23
T Prothr.	85 %			100 %			100 %		
Cholestérol. gr. ‰	total 2,5 estérifié 1,10 E/T = 0,44			T=4 E=2,50 R=0,70		T = 2,5 E = 1,8 R = 0,72	T = 2 E = 1,45 R = 0,72	T = 1,6 E = 1,3 R = 0,80	
Bilirubine totale mg. ‰	85			100		60	32	4	
Tests floculation	Négatifs	L A P A R O T O M I E	A V O R T E M E N T	N		N	N	N	
Electrophorèse g ‰	Protid. = 60 A = $\frac{23}{3}$ α_1 : 3 α_2 = $\frac{14,2}{3}$ β = 12,2 γ = 7,5			P _T = 70 A = $\frac{37,3}{3,5}$ α_1 : 3,5 α_2 : 7,2 β : 11,8 γ : 10,8	P _T : 66,5 A: 28,8 α_1 : 4,2 α_2 : 9,5 β : 13,8 γ : 10,2	P _T : 65 A: 26,4 α_1 : 3,8 α_2 : 11,8 β : 11,8 γ : 11,2	P _T : 79 A: 39,6 α_1 : 4,4 α_2 : 10 β : 13 γ : 12	P _T : 74 A: 34,5 α_1 : 3,5 α_2 : 11,8 β : 11,8 γ : 14,2	P _T = 73 A = 50,3 α_1 : 1,6 α_2 : 6,2 β : 7,5 γ : 7,2
Phosphatases alcalines	10 U.B.						5 U.B.		
Galactosurie g/l	43/9				7/12				
B.S.P. (sang)							50':25 % 45':20 % 75':18 %		15':20 % 35':0 % 70':0 %
Dosage hormonal	- - - - -	- - - - -	- - - - -						

<u>Date</u>	<u>Bile drainage</u>	4ème heure	6ème heure
20 AOUT	Bilirubine mg ^o /100 B.S.P. %	10 25	10 18
23 AOUT	quantité ml Bilirubine mg ^o /100 Cholestérol g %	0,5 480 1,65	3 304 1,65
30 AOUT	quantité ml/heure Bilirubine mg ^o /100	10 164	10 136

après dycholium

Après 300 cc eau
de Vichy

Nous rapportons ensuite brièvement l'observation inédite d'une malade du Docteur J.P. HARDOUIN :

Il s'agit d'une femme ayant fait en 1950 un ictère vraisemblablement catarrhal, en 1951, une fausse couche, avec hémorragies consécutives, mais sans ictère.

1er accouchement en Mars 1953 : aucun trouble au décours, enfant normal.

Elle va consulter en Novembre 1953 pour des nausées, de vagues douleurs de l'hypochondre droit, des alternatives de diarrhée et de constipation. La palpation de l'hypochondre droit est très douloureuse, elle entraîne un blocage respiratoire? Une radiographie des voies biliaires est mal supportée (vomissements bilieux et nausées), elle montre une voie biliaire bien injectée qui se contracte bien. On pense alors à une "dystonie du carrefour".

- 1954 : les clochés montrent : une évacuation insuffisante de la voie biliaire. Pas de lithiase. Les nausées et pesanteur de l'hypochondre droit persistent, mais plus espacées.

- 1955 : grossesse extra-utérine.

- Juin 1956 : Au 3ème mois d'une grossesse, reprise des douleurs de l'hypochondre droit à type de gêne avec nausées. Il n'y a pas d'ictère, l'accouchement est normal.

- 1960 : Au 6ème mois d'une 6ème grossesse, début par un prurit, puis apparition d'un ictère peu intense. Le foie est un peu gros et sensible, nettement palpé.

Les examens biologiques montrent :

Hanger + - Thymol 8 U.V.

On trouve des pigments dans les urines.

Le taux de prothrombine est à 100 %

Les transaminases sont normales.

L'ictère persiste deux mois, peu intense. L'accouchement survient au 8ème mois : l'enfant est ictérique, cet ictère va persister 2 mois après sa naissance.

La malade est vue après l'accouchement. Il persiste un léger sub-ictère, mais pas de douleurs de l'hypochondre droit.

En conclusion :

1er ictère en 1950 : hépatite virale vraisemblable. 5 fausses-couches et une grossesse extra-utérine ensuite.

Pendant des années, persistance de nausées et pesanteur de l'hypochondre droit augmentée pendant les grossesses. Ictère prurigineux au 6ème mois d'une 6ème grossesse avec accouchement prématuré à 8 mois. Les voies biliaires sont normales à la radiographie. L'enfant présente un ictère les deux premiers mois.

Nous avons recherché les observations déjà publiées d'ictère gravidique cholostatique, ou, en l'absence de biopsie, celles dont les réactions de floculation étaient normales, l'évolution bénigne, l'étiologie mal précisée, et en rapport semble-t-il avec l'état gravidique lui-même.

Nous en avons rapproché les ictères récidivant à chaque grossesse.

Depuis 1932, date où CHABROL cite l'observation d'une "malade ayant eu 3 fois la chance de voir ces accidents s'amender à la suite d'avortements répétés", les observations sont assez nombreuses mais trop souvent présentées sous l'angle statistique.

INGERSLEV et TEILUM par exemple décrivent 91 cas d'ictère gravidique mais on peut se demander s'ils n'englobent pas des ictères d'étiologies diverses, survenus fortuitement pendant la grossesse.

Il faut retenir les excellentes études suivantes tout en faisant remarquer que les plus complètes au point de vue biologique et histologique sont évidemment les moins anciennes.

Peu à peu, nous voyons se détacher "l'ictère gravidique" comme une entité bien définie; Les observations deviennent plus rares (parce que plus authentiques) mais aussi plus complètes.

Voici chronologiquement les excellentes études que l'on a trouvées dans la littérature :

+ SCHWALM	1932	Le record des récidives 10 gr. 10 ict.
VIGNES	1935	1 cas ictère récidivant
BORREL	1935	(in.VIGNES) 1 cas d'ictère récidivant.
TYLECOTE	1935	(im.VIGNES) 1 cas d'ictère récidivant.
++ NIXON et coll.	1947	12 cas avec plusieurs biopsies
INGERSLEV	1951	91 cas avec 6 biopsies
LANTUEJOL	1954	1 cas avec 4 récidives et aggravations.

+++ CAROLI et PUYO	1954	{ 6 cas avec nombreuses biopsies 3 cas récidivants
++ THORLING	1955	72 ictères gravidiques avec 4 biopsies
++ PAVEL	1957	2 ictères récidivants
++ AUGUSSEAU	1958	7 cas dans sa thèse
FUSHINSHOLZ	1958	1 cas dans la thèse de LEPAGE
++ SVANBORG	1954 1959	7 cas, puis 22 cas avec 5 biopsies
+++ J.BESANCON et PHILBERT	1959	1 cas avec biopsie et laparotomie
++ CATTAN	1959	1 cas d'ictère récidivant
++ KATZ	1961	7 cas d'ictères récidivants
++ LEBON	1961	1 cas avec biopsie
++ VAN-WOERT	1961	1 cas avec biopsie

Ces observations, du moins les plus anciennes, ont déjà été plusieurs fois recensées.

Les meilleures études que nous ayions pu lire ont été trouvées:

- . Dans la thèse de PUYO 1953 qui rapporte 6 cas inédits d'ictères gravidiques et 3 cas d'ictères récidivants.
- . La thèse de TROCELLIER, 1954, qui, à partir des cas décrits, définit les critères de ces ictères proprement gravidique.
- . Celle d'AUGUSSEAU, 1958, qui apporte 7 observations.
- . Enfin, nous citerons l'article du Professeur JUSTIN-BESANCON et PHILBERT, 1959, dans lequel nous trouvons une remarquable étude de ces "ictères gravidiques idiopathiques récidivants".

Nous analyserons rapidement les observations qui nous paraissent les plus authentiques, en étudiant particulièrement celles où une biopsie a été pratiquée. Nous les résumerons ensuite en un tableau (p = 25).

I - Une excellente étude est celle de PUYO qui rapporte dans sa thèse (1954), 6 cas "d'ictère gravidique relevant d'une atteinte hépatique de nature non évidente", étudiés dans le Service du Docteur CAROLI.

3 sont particulièrement intéressants :

L'observation n° 1 (Prof. CACHERA)

Ictère survenant au 6ème mois d'une 3ème grossesse (les deux grossesses antérieures ayant été normales), s'accompagnant de prurit et décoloration des selles, on note, au cours de la 3ème grossesse, 4 crises douloureuses épigastriques à irradiations dorsales bilatérales, sans fièvre. L'ictère disparaît 5 semaines avant l'accouchement d'un enfant normal. Les tests de flocculation étaient perturbés, il existait une légère hépatomégalie.

N° 2 - (Dr. CAROLI).

Cette autre observation, et aussi particulière : par ses douleurs costales droites à irradiations dorsales, sans fièvre. L'ictère et le prurit persistent 1 mois jusqu'à l'accouchement prématuré à 7 mois¹/₂. Le prurit disparaît le lendemain.

La biologie est celle d'une rétention.

Une biopsie a été pratiquée la 5ème semaine, montrant :

{ que les hépatocytes étaient normaux, la structure du parenchyme hépatique conservée.
{ Des signes de cholestase intra-hépatique avec présence de thrombio-biliaire.

Accouchement d'un enfant mort-né.

N° 5 - (Dr. CAROLI).

Apparition au 4ème mois d'une 6ème grossesse d'un ictère avec prurit très vif, foie nettement perçu. Pendant les 5 grossesses antérieures : accouchement spontané au 4ème mois, sans ictère.

1 mois après la disparition de l'ictère, crises douloureuses paroxystiques de l'hypochondre droit. Tubage, cholecystographie normaux.

Biopsie à la 3ème semaine de l'ictère :

{ thrombio-biliaire.
{ Pas de signes de nécrose
{ 3 mois après la disparition de l'ictère.

Accouchement d'un enfant normal.

Puis PUYO décrit 3 observations d'ictère avec prurit très vif, survenant dans la deuxième moitié de la grossesse, s'effaçant rapidement après l'accouchement, l'une d'entre elles s'accompagnant de douleurs épigastriques vives.

Il signale aussi chez une autre malade, une infection associée.

Il cite ensuite deux observations d'ictère récidivant à chaque grossesse:

1 - (Dr. CAROLI) :

1ère grossesse - ictère au 6ème mois, accouchement prématuré au 8ème mois, l'ictère disparaît vite laissant derrière lui une douleur intermittente de l'hypochondre droit.

2ème grossesse : ictère au 7ème mois avec prurit, durant 2 mois. On découvre l'existence d'une lithiase vésiculaire : cholecystectomie

3ème grossesse : l'ictère dure 15 jours, cède par tubages.

2 -(Dr. CACHERA) :

On note une hépatite avant toute gravidité, puis au 4ème mois d'une 1ère grossesse, un ictère entraînant l'accouchement prématuré à 8 mois $\frac{1}{2}$ d'un enfant mort macéré.

2ème grossesse : ictère au 4ème mois, accouchement au 6ème mois d'un enfant mort ascitique.

3ème grossesse : ictère avec accouchement à terme "magot chinois".

Biopsie : hyperplasie de l'architecture des travées hépatiques. Absence de modifications du réticulum et des cellules hépatiques.

Donc, PUYO rapporte dans sa thèse 6 observations d'ictère gravidique s'effaçant rapidement après la grossesse, 2 sont particulièrement intéressantes par les crises douloureuses de l'hypochondre droit alors que les voies biliaires extra hépatiques sont libres.

Les 2 observations d'ictère récidivant sont décrites chez une malade à vésicule biliaire lithiasiquée et chez une autre qui a des antécédents d'hépatite.

Les biopsies pratiquées ont montré soit l'existence d'une cholestase intra-hépatique, soit une structure histologique normale.

II - KATZ (Chili) 1960

Signale aussi parmi toutes les variétés d'ictère qui peuvent survenir pendant la grossesse cette "Ictericia del Embrazo" qui survient plus spécialement pendant le dernier trimestre et qui récidive. Il rapporte lui-même 7 observations avec 4 biopsies.

2 de ses malades ont présenté des crises douloureuses abdominales

intenses, qui ont même fait porter chez l'une d'elles le diagnostic de cholédoco-lithiase.

L'hépatomégalie est inconstante.

Il trouve 4 cas d'accouchement prématuré.

-- Au point de vue biologique :

L'élévation de la bilirubine directe et des phosphato-alcalines est constante, les protéines totales sont légèrement abaissées avec inversion du rapport serine / globuline (comme l'a décrit Nixon). L'évolution fut identique chez toutes ses malades : tout disparaît 15 jours environ après la délivrance.

- Une biopsie hépatique fut pratiquée chez 4 malades :

Une d'entre elles montra un foie normal, mais les 3 autres mirent en évidence un foie de cholestase avec sa structure générale conservée, l'augmentation des pigments intra-cellulaires et dans la zone centro-lobulaire des thrombio-biliaires. Les espaces portes et les canalicules biliaires étaient normaux.

III - NIXON et coll. eurent le mérite d'être les premiers (en 1947) à rapporter l'étude complète de 12 cas d'ictère gravidique (clinique et biologique). Ils pratiquent 5 biopsies qui montrent dans 1 cas : une image typique de nécrose (n° 4) et sa restitution ad integrum après la délivrance.

2 autres biopsies furent pratiquées chez 2 malades (n° 1 et 2) dont l'histoire clinique est à peu près semblable : apparition d'un ictère au 3ème mois avec nausées et prurit, hypercoloration des urines. Accouchement prématuré au 8ème mois, guérison 15 jours après la délivrance.

L'image histologique est celle d'une cholestase intra-hépatique avec pigments biliaires dans les capillaires biliaires. Glycogène

très abondant..

Les 2 autres biopsies ont montré un foie normal histologiquement: il s'agissait d'un ictère apparu respectivement un au 6ème mois et au 3ème mois d'une grossesse, la première ayant déjà été identique jusqu'à la délivrance.

NIXON et ses coll. font alors pour la première fois une distinction entre deux variétés d'ictère : l'ictère de la grossesse et l'ictère concomitant par hépatite. NIXON attribue "l'ictère de la grossesse, à la gravidité elle-même. Il n'en indique pas les caractéristiques cliniques, mais lui accorde comme caractères distinctifs:

- . d'une part, les données histologiques : absence d'altération de la cellule hépatique,
- . d'autre part, le déséquilibre protéique : il y aurait dans tous ces ictères une inversion précoce et pathognomonique du rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{globuline}}$

IV - PHILBERT - 1959 -

décrit l'observation d'une malade remarquablement bien étudiée dans le service du Professeur JUSTIN-BESANCON :

Première grossesse en 1952 : ictère précédé de prurit à la fin du 1er mois, durant toute la grossesse. Accouchement à terme d'un enfant normal non ictérique. Le lendemain, le prurit cesse, l'ictère disparaît dans les deux semaines suivantes, aucune donnée biologique ni histologique.

Deuxième grossesse en 1958, au 2ème mois, précédé de prurit, une semaine avant l'ictère, avortement provoqué (sonde + quinine). La persistance de l'ictère et du prurit entraîne l'hospitalisation où l'on trouve une rétention placentaire nécessitant un curetage. 12 jours après, l'ictère décroît, le foie n'est plus palpable. Cette malade a été explorée très complètement au point de vue biologique (après l'avortement).

La bilirubinémie est encore à $180 \text{ mg}^0/\text{oo}$, 12 jours après l'avortement, puis baisse progressivement. Les protides totaux sont à $85 \text{ g}^0/\text{oo}$ avec 56 g d'albumine et 29 de globuline. La rétention de la B.S.P. à la 45ème minute est de 45 %. Le taux de prothrombine est à 100 U.

La laparoscopie montre un foie normal (couleur et volume). La biopsie hépatique : une image de cholostase intra-hépatique.

Il s'agit donc bien d'un ictère gravidique cholostatique, récidivant.

V - LEBON et coll. rapportent dans un article de l'Algérie Médicale l'observation très particulière et inhabituelle d'ictère apparaissant au 5ème mois d'une 3ème grossesse, précédé par des arthralgies intenses et des épistaxis et s'accompagnant de douleurs thoraciques et lombaires très vives. Accouchement à terme, l'ictère s'efface après la délivrance.

La formule biologique est celle d'une rétention biliaire : épreuves de floculations normales, augmentation de la bilirubine et des phosphatases alcalines.

La biopsie montre une dégénérescence granuleuse des hépatocytes, sans signes de cholostase.

Dans les antécédents, on retrouve la notion de deux grossesses avec ictère au 7ème mois et accouchement prématuré au 8ème mois.

Il s'agit donc d'un ictère gravidique récidivant dont la disparition à l'accouchement, la discrétion des anomalies biologiques nous sont familiers mais qui reste bien particulier par son syndrome arthralgique et hémorragique des signes d'hépatite à la ponction biopsie.

VI - 1 - Un auteur Scandinave SVANBORG (1954) rapporte les observations de 7 malades dont il donne une description avant tout clinique, aucune biopsie n'ayant été pratiquée. Il s'agit dans 4 cas d'ictère récidivant. Les voici brièvement décrits : au cours de 3 grossesses, successives, prurit et ictère apparaissent 2 mois avant l'accouchement spontané à 8 mois, et disparaissent 1 mois après la délivrance. Les dosages montrent une élévation nette des phosphatases alcalines.

Une crise douloureuse de l'hypochondre droit, mais qui ne semble pas avoir été très violente est signalée chez 2 autres malades.

2 - En 1959, SVANBORG rapporte les observations de 22 ictères gravidiques qu'il ne décrit pas en détail.

Dans tous les cas :

- apparition lors des 4 premiers mois;
- le prurit fut chez 17 femmes, le premier symptôme. L'ictère apparaissant quelques jours après (dans 5 cas seulement, le prurit fut absent)

- Prurit et ictère persistent jusqu'à la délivrance et pendant 2 semaines après celle-ci environ.

Au point de vue biologique : aucun chiffre n'est donné. Sérum bilirubine et phosphatases alcalines sont modérément élevées et se normalisent rapidement après la délivrance. Les tests de floculation sont négatifs. Faits particuliers :

Dans 7 cas il y a une chute de prothrombine ramenée à la normale par injection de vitamine K; chez les malades, on met en évidence des calculs vésiculaires. Les voies biliaires étant normales.

Une biopsie a été pratiquée chez 5 de ces 22 malades et dans tous les cas, elle a montré : l'image histologique d'une hépatite cholestatique avec thrombi biliaires dans les cellules hépatiques, sans dilatation des espaces portes.

Fait intéressant : la soeur d'une patiente a présenté un ictère pendant 2 grossesses successives.

VII - AUGUSSEAU

Dans sa thèse (1958) après avoir recensé les ictères gravidiques précédemment décrits, présente lui-même 7 cas d'ictère récidivant à chaque grossesse; malheureusement, aucune biopsie ne fut pratiquée.

N° 1 - L'observation nous paraît maintenant bien classique : Première grossesse : ictère et prurit avec décoloration des selles et accouchement au 6ème mois. Deuxième grossesse : apparition d'un subictère prurigineux au 3ème mois, délivrance prématurée au 7ème mois, l'ictère disparaît quelques semaines après.

L'observation N° 2 est un peu particulière :

Première grossesse (1948) : ictère et prurit au 3ème mois, accouchement prématuré au 6ème mois. Deuxième grossesse : ictère et prurit au 2ème mois. Apparition d'une crise douloureuse de la fosse lombaire droite. Hépatomégalie douloureuse. Accouchement prématuré au 7ème mois. Hémorragie de la délivrance . 3 jours après : régression de l'ictère, disparition du prurit.

Biopsie : aspect d'hépatite diffuse.

3ème grossesse (1957), le prurit et l'ictère apparaissent au 5ème mois, sans signes infectieux. Accouchement à 7 mois $\frac{1}{2}$ avec hémorragie de la délivrance.

L'observation n° 6 est intéressante par les antécédents familiaux de malade dont la soeur a présenté à chacune de ses 5 grossesses un ictère et un accouchement prématuré. Les antécédents personnels révèlent la présence de crises douloureuses de l'hypochondre droit intermittentes. 2 accouchements prématurés, antérieurs avec ictère et prurit, sels et pigments biliaires.

La troisième grossesse a été observée : l'ictère apparaît au 3ème mois, avec crises douloureuses de l'hypochondre droit, les tests de flocculation sont normaux. La délivrance se fait prématurément à 7 mois. Subictère et prurit disparaissent alors dans les 48 heures. Les voies biliaires sont libres.

Les 4 autres observations rapportées dans la thèse de AUGUSSEAU sont celles d'un ictère gravidique récidivant, lors de plusieurs grossesses successives, entraînant un accouchement prématuré au 8ème mois.

Les examens biologiques montrent une élévation de la bilirubine et des phosphatases alcalines, les tests de flocculation souvent perturbés, les voies biliaires sont libres. Il n'a pas été pratiqué de biopsie.

VIII - On ne peut plus parler d'ictère gravidique sans citer et analyser le travail d'INGERSLEV et TEILIUM qui ont étudié 91 cas. On regrette seulement la présentation un peu trop statistique de leur étude.

Le seul dénominateur commun des 91 cas d'ictère gravidique observé en 8 ans fut l'ictère. Dans 25 % des cas, il n'y eut aucun autre signe. L'on voit une prédominance du début après la 4ème semaine de la grossesse, la durée après la délivrance est "étonnamment uniforme", la durée moyenne étant 11 jours, absolument indépendante de celle de la jaunisse avant l'accouchement.

Au point de vue biologique : " le résultat habituel des investigations biologiques a été un grand nombre de réactions négatives" . L'épreuve du galactose est en règle normale.

Ils ont pratiqué 6 ponctions-biopsie en période d'ictère et ont noté un seul cas d'hépatite typique, 2 cas d'hépatite légère (cellules hépatiques intactes, mais petits amas de lymphocytes) et 3 cas où l'histologie était parfaitement normale.

En fait, il semble que ces 91 cas groupent un certain nombre d'ictères de la grossesse d'étiologies bien différentes.

IX - VAN WOERT, très récemment, puisque son article date de Juillet 61, a étudié l'ictère idiopathique de la grossesse dans un hôpital de Chicago.

Il rapporte l'observation d'une femme de 34 ans ayant eu 2 grossesses normales, qui au 3ème mois d'une 3ème grossesse, voit apparaître : prurit avec ictère qui durent jusqu'à l'accouchement normal de 2 jumeaux et disparaissent 1 semaine après.

Biologie : élévation de la bilirubine à 22 mg et du cholestérol à 2,18 g. Les tests de floculation sont négatifs.

La biopsie montre une architecture lobulaire normale avec quelques pigments biliaires dans les cellules de Kupffer, mais VAN WOERT pense que si elle n'a pas montré les signes de cholestase habituellement décrits, c'est qu'elle n'a été pratiquée que 12 jours après la délivrance.

X - THORLING

Enfin, nous terminerons par le travail magistral de THORLING, et sa magnifique étude de 72 cas d'ictère gravidique à l'hôpital universitaire d'UPPSALA.

Il distingue 35 cas de "jaundice in late pregnancy", jaunisses de la fin de la grossesse, non virale, qu'il étudie sous forme statistique chez des malades dont il énumère les traits cliniques, biologiques, dont il décrit l'évolution et donne le pronostic.

Cet ictère gravidique apparaît dans le dernier trimestre de la grossesse, comme le montre son étude de 46 cas d'ictère "non viral" :

Les signes cliniques sont :

le prurit qui est constant. La décoloration des selles. Les douleurs épigastriques parfois.

Signes biologiques :

- . une élévation de la bilirubine (aux alentours de 30 à 50 mg^o/₁₀₀)
- . des tests de flocculation normaux:
 - thymol et sulfate : invariablement négatifs
 - céphaline cholestérol 3 fois sur 46 cas positif
- . une inversion du rapport serine/globuline
- . des phosphatases alcalines plus élevées que ne le voudrait une grossesse normale

Relations avec la délivrance : l'ictère disparaît avec la délivrance. L'accouchement se fait prématurément.

Une étude sur 40 cas montre une moyenne de 38,4 semaines au lieu de 41,5 chez une femme normale.

Le pronostic :

Dans tous les cas, le pronostic maternel est excellent. Par contre, le pronostic foetal n'est pas toujours bon. Les prématurés peuvent être mort-nés ou mourir rapidement. Par contre, ceux qui naissent à terme sont normaux.

Les récidives:

sont particulièrement fréquentes. THORLING a étudié une série de 20 femmes avec ictère et prurit et déduit que 50 à 86 % vont récidiver à la grossesse suivante.

	Cas N°	Gros- sese n°	mois sur- venue	Durée semai- nes après déli- vrance	Prurit	Hépat- omégalie	Douleurs	Flocu- lation	Hypo- protéi- némie	Biop- sie C	Anté- cé- dents d'Hépa- tite	Ant. Fam.	Mort du Foetus	
CAROLI et PUYO	1	4	8	0	+	0	0	+	0				0	0
	2	3	4	1	+	0	+	0					0	0
	3	3	6	1	+	+	+	+		+			0	0
	4	3	6	1	+	+	+	+		+			0	0
	5	6	4	0	+	+	0	0		0			+	+
	6	1	6	1	+	0	0	0					0	0
	7	3	6	3	+	0	+	0		+			0	+
	8	3	4	1	+	0	0	0					+	+
KATZ	1	2	7	2	+	0		0	+	X				
	2	8	7	2	+	0		0	-	X				
	3	5	5	2	+	+		0		X				
	4	8	8	1	+	+		0		X				
	5	1	1	2	+	0		0		X				
	6	5	5	1	+	0		0		X				
	7	6	6	2	+	0		0		X				
NIXON	1	1	3		+	0	0		+	+				
	2	12			+	0	0		0	+				
	3	1	5		+	0	0		+	N				
	4	1	7		+	0	0		+					
	5	2	3		+	0	0		+	N				
J. BESANCON et PHILBERT	1	2	1	2	+	+	0	0	0	+	0		0+	+
	1	3	5	1	+		+	0	0				0	+

DIAGNOSTIC POSITIF

Au terme de cette étude un peu longue mais aussi complète et détaillée que possible, de nombreux cas décrits, nous pouvons nous demander sur quels critères, l'on peut soupçonner l'origine gravidique d'un ictère. Avant tout semble-t-il sûr:

- 1 - Son apparition dans la 2ème moitié de la grossesse
- 2 - L'intensité, la précocité du prurit
- 3 - Sa persistance jusqu'à la délivrance prématurée et sa disparition rapide ensuite
- 4 - Son diagramme biologique de rétention avec tests de floculation normaux, l'intégrité des voies biliaires
- 5 - la récidive lors de grossesses ultérieures qui signa la nature non occasionnelle de cet ictère et fait soupçonner son rapport avec la gravidité.
- 6 - L'étude histologique, quand elle est pratiquée, montrant une image cholostatique est un argument de poids.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Tous ces signes permettent de faire le diagnostic "d'ictère gravidique" et de le différencier des autres ictères qui peuvent survenir pendant la grossesse et en particulier de : l'hépatite virale et la lithiase cholédocienne.

L'hépatite virale est bien différente en effet avec :

- ses signes prodromiques : fièvre, arthralgie, urticaire;
- ses perturbations biologiques :
 - { hypoprotidémie, test de floculation perturbés, élévation des
 - { transaminases
- son image histologique de nécrose cellulaire

- son évolution indépendante de celle de la grossesse, alors qu'ici l'ictère apparaît dans la deuxième moitié et guérit rapidement après l'accouchement.

La lithiase cholédocienne s'en différencie par:

- ses douleurs violentes de l'hypochondre droit suivies de fièvre et frissons qui précèdent l'ictère,
- son image radiologique surtout : les voies biliaires sont dilatées, le calcul cholédocien visible,
- l'image histologique montre une dilatation des canaux des espaces portes, témoin de l'obstruction extra-hépatique.

Donc, il est des cas faciles où un ictère survenant dans la deuxième moitié de la grossesse non douloureux avec formule biologique de rétention, doit faire porter le diagnostic "d'ictère gravidique".

Nous verrons cependant qu'il est des cas bien difficiles. Notre observation en est la preuve puisqu'elle a entraîné une laparotomie exploratrice de peur de méconnaître une lithiase cholédocienne à cause des douleurs épigastriques violentes. D'autre part, les perturbations biologiques, témoin d'une insuffisance cellulaire hépatique, pouvaient faire penser à une hépatite virale.

Un argument diagnostique fondamental : la récidive manque dans notre observation puisqu'il s'agit d'une primipare.

Caractères typiques de "l'ictère gravidique"

Notre observation présente un certain nombre de signes cliniques, biologiques, histologiques, histologiques, conformes à nombre de cas antérieurement publiés, et recensés notamment dans un article du Professeur JUSTIN-BESANCON et coll. (1959).

1 - La sémiologie clinique est en effet caractérisée par:

- l'absence de signes prodromiques pré-ictériques tels qu'arthralgies fièvre ou urticaires.
- La fréquence et l'intensité du prurit qui précède souvent l'ictère et amène à consulter (35 cas sur 38 dans la statistique de THORLING).

Nous le trouvons présent dans tous les cas recensés, chez notre malade il a précédé l'ictère de 8 jours. Son intensité entraîne souvent des lésions de grattage (14 cas sur 35 cas de THORLING), il s'estompe peu après la délivrance annonçant la disparition de l'ictère et la guérison.

On en a fait le signe pathognomonique puisque THORLING retient dans sa statistique des cas récidivants, ceux où seul le prurit est présent.

L'ictère n'est pas fébrile, il s'accompagne dans la moitié des cas d'une hépatomégalie de deux travers de doigt, qui n'est pas retrouvée en règle dans les formes où la biopsie a vérifié la cholostase.

L'ictère apparaît et disparaît peu après le prurit.

2 - Comme chez notre malade, les perturbations biologiques sont habituellement discrètes: 2 faits les caractérisent :

- les tests de floculation sont toujours négatifs notamment le test au thymol et au sulfate de zinc, celui à la céphaline est rarement positif.

- L'existence d'une rétention biliaire de type purement mécanique.

La bilirubine totale est augmentée (85 mg et jusqu'à 100 mg^o/₁₀₀ dans notre observation).

Les phosphatases alcalines: sont élevées d'une manière absolument constante. Chez notre malade, elles sont à 10 U.B. THORLING a montré sur une courbe étudiant 72 cas d'ictère gravidique que leur augmentation est significative car elle est supérieure à celle observée physiologiquement, au cours des grossesses normales, leur diminution après l'accouchement se fait aussi plus lentement.

Le cholestérol est peu élevé, l'épreuve à la Galactosurie est normale, il n'y a aucun signe d'hémolyse.

Nous avons pratiqué un nouveau dosage biologique chez notre malade, 6 mois après l'accouchement prématuré (cf. tableau). Celui-ci a confirmé l'absence totale de séquelles hépatiques conformément à ce qu'il est dit dans toutes les observations en particulier l'électrophorèse montre un taux de protéines totales à 73 g/l avec 50 g d'albumine.

L'épreuve à la B.S.P. qui montrait fin août une rétention de 20 % à la 45ème minute, montre en novembre une rétention nulle.

Si cliniquement et biologiquement notre observation est bien conforme à celle antérieurement décrite, la radiographie et l'examen manométrique per-opératoire apportent encore un argument de poids en montrant l'intégrité des voies biliaires.

3 - L'étude histologique du foie, fut pratiquée à la 6ème semaine de l'ictère. La biopsie avait été large et dirigée puisqu'elle fut pratiquée lors de l'intervention.

Elle est caractéristique car elle montre l'absence de dégénérescence et de nécrose cellulaire. La présence de thrombi biliaires dans les canalicules et les hépatocytes. Insistons sur le fait qu'il

n'y avait aucune distension des canaux biliaires des espaces portes, ce qui démontre l'absence d'obstruction des voies biliaires extra-hépatiques.

Les cellules de Kupffer sont normales.

Bref : image de cholostase intra-hépatique

Si nous reprenons uniquement les observations où une ponction biopsie a été pratiquée, nous voyons qu'elles sont rares (cf. tableau). La plupart montrent des images de cholostase intra-hépatique, d'autres cas d'ictère gravidique récidivant montrent une structure histologique normale, mais on peut se demander si elles n'ont pas été pratiquées un peu plus tard (observation de VAN WOERT : 12 jours après l'avortement), quelques unes enfin, pratiquées lors d'une récidive d'ictère gravidique, montrent une image de nécrose hépatique (NIXON, LEBON). S'agissait-il alors d'une hépatite virale ou y a-t-il deux formes distinctes d'hépatite gravidique, l'une cholostatique, l'autre inflammatoire ? Cela est encore actuellement difficile à trancher, car les observations sont rares et souvent incomplètes. Il semble cependant que la formule de cholostase soit habituellement celle de cet ictère récidivant bénin qui semble lié à la grossesse.

4 - Sur le plan évolutif.

Un fait est constant et particulier, c'est l'étroite corrélation qui semble exister entre la grossesse et l'ictère.

La date de survenue de l'ictère est presque toujours située à la deuxième moitié de la grossesse.

D'après THORLING, le maximum des cas se trouve au dernier trimestre. Il dresse une courbe de la date de survenue en fonction du nombre de cas, qui montre un pic très net entre le 6ème et le 8ème mois.

D'ailleurs, il appelle cet ictère gravidique "Icterus of late

<u>Auteurs</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>BIOPSIE</u>
	12 cas	Hépatite légère : cellules hépatiques intactes mais petits amas de lymphocytes autour des espaces porte
INGERSLEV	3 "	Hépatite
	3 "	Normal
SVANBORG	5 cas	Thrombi biliaires dans les cellules hépatiques. Pas de phénomènes régénératifs Aucune dilatation des espaces portes
	1 cas	Hépatite discrète quasi normale
PUYO	2 "	Présence de thrombi biliaires dans les capillicules inter-cellulaires. Dilatation des capillicules intra-trabéculaires.
	3 cas	Pigments biliaires dans les cellules de Kupffer et les capillicules biliaires
NIXON	1 "	Nécrose
	1 "	Normale
PHILBERT	1 cas	hépatite cholestatique
LEBCN	1 cas	Nécrose
VAN WOERT	1 cas	normale
	1 cas	normale
KATZ	3 "	Pigments intra-cellulaires et thrombi biliaires, espaces portes normaux
AUGUSSEAU	1 cas	hépatite diffuse.

Pregnancy", ictère tardif de la grossesse pour le différencier de l'hépatite virale qui survient à n'importe quel moment. De même PAVEL avait beaucoup insisté sur ce fait et en avait tiré des hypothèses pathogéniques que nous verrons plus loin.

Il est à noter que la date de survenue de cet ictère lors de grossesses successives est remarquablement fixe chez une même malade.

Sur le tableau, nous voyons que la date de survenue est habituellement au 6ème, 7ème mois rarement pendant le premier trimestre. Chez Madame M..., il est apparu au 5ème mois.

L'accouchement survient prématurément, nous l'avons déjà noté, ceci est absolument constant, et les observations où l'enfant naît à terme sont très rares.

En règle, le pronostic foetal est sombre du fait de la prématurité; ce fut malheureusement le cas de Mme M... qui accoucha à 6 mois $\frac{1}{2}$ d'un foetus mort.

TABEAU DES DOULEURS EPIGASTRIQUES

Auteurs	Nombre de cas décrits	Nombre de cas-Douleurs	Cas N°
PUYO	8	4	1 test floculation perturbée
			2 B = cholestase
			5 B = cholestase
			7 Lithiase vésiculaire
SVANBORG	29	2	
AUGUSSEAU	7	2	2 Biopsie : hépatite diffuse
			6 Tests floculation normaux
KATZ	7	2	
THORLING	46	9	
NIXON	12	0	

CARACTERES INHABITUELS ET TROMPEURS

Nous n'insisterons pas davantage sur les aspects typiques de cette observation, conforme à nombre de cas antérieurement publiés. Nous étudierons surtout les points cliniques, biologiques, évolutifs, inhabituels ou même particuliers à notre cas.

I - Nous ne saurions trop insister sur le caractère trompeur des 3 crises douloureuses épigastriques survenues au cours de l'évolution initiale de l'ictère, simulant l'ictère par obstruction cholédocienne.

Parmi tous les cas recensés, il est quelque fois signalé l'existence de douleurs épigastriques mais qui semblent peu violentes, ne pouvant faire penser à une crise de colique hépatique. Nous en retrouvons chez deux malades de Katz (1960) mais l'une d'elle était porteuse d'une lithiase vésiculaire. La statistique de THORLING comporte 9 cas de douleurs épigastriques sur 46 malades étudiées : la plupart du temps; peu violentes, "la douleur typique de colique hépatique ne fut jamais signalée" dit-il (cf. tableau).

Sur le plan théorique, l'interprétation de ces crises douloureuses reste à faire, nous y reviendrons; mais il semble bien que la douleur soit d'origine hépatique plutôt que le fait d'une dysplasie oddienne.

II - Sur le plan biologique, l'accélération de la vitesse de sédimentation, l'altération précoce et prolongée des protéines sériques, pouvaient faire penser à tort à l'existence d'une maladie inflammatoire.

Nous trouvons en effet dans notre observation, une hypoprotidémie importante (60 g de protides totaux) par chute de la sérum albuminie à 23 g (sans albuminurie, sans trouble de carence).

PUYO, dans les 6 observations observées dans le service du Pr. CAROLI ne signale jamais cette chute de l'albumine.

La malade du Pr. JULIEN-BESANCON a au contraire 56 g. d'albumine et 29 g de sérum-globuline.

KATZ, chez les 7 malades observées trouve une "légère hypoprotidémie" (environ 63 g) avec une inversion serine/globuline (12,8 g albumine, 50,4 g globuline) (cf tableau).

NIXON fut le premier dans son étude de 12 cas d'ictère gravidique, à signaler cette hypoprotidémie. Il donnait comme signe caractéristique et pathognomonique de cet ictère, le déséquilibre protéique et l'inversion du rapport 1/G. Il donne plusieurs exemples, en voici 3 caractéristiques où nous voyons une hypoprotidémie avec inversion du rapport et un cas d'hépatite et deux autres cas où la biopsie a montré une histologie hépatique normale ; en période ictérique:

Protides totaux	58,5	63	53
Albumine	27	34	25
Globuline gr°/°°	31,5	29	28

Biopsie	Hépatite :		
	aiguë	normale	normale

Nous ne trouvons malheureusement pas mentionné de dosages protéiques dans l'importante statistique de THORLING.

Nous remarquons dans notre observation que l'altération des protéines sériques est anormalement prolongée, puisqu'un dosage pratiqué 15 jours après l'avortement montre encore un taux d'albumine à 26,4 g°/°° (il ne devient normal qu'en novembre : 50,3 g°/°°), ceci paraît tout à fait inhabituel dans cette sorte d'ictère cholestatique où les perturbations de l'électrophorèse sont discrètes et passagères.

Notons d'autre part l'absence d'anomalie des dosages hormonaux dans les urines = l'on peut cependant regretter que ce dosage ait été pratiqué la veille de l'avortement, jour de grands remaniements biologiques.

Sur le plan évolutif aussi notre observation est un peu particulière, et très riche d'enseignements, grâce au drainage vésiculaire.

Si nous plaçons uniquement sur le plan clinique et biologique, nous voyons déjaunir notre malade progressivement et très lentement, en 2 mois. La bilirubine était encore à 32 mg le 20 Août, les phosphatases alcalines à 5 UB; ce n'est que trois mois après l'accouchement que la bilirubine est à 4 mg $\frac{0}{100}$. Ceci nous surprend car il semble que la disparition de l'ictère et du prurit après l'accouchement prématuré soit habituellement beaucoup plus rapide.

INGERSLEV et TEILIUM à la suite de leur étude de 91 cas d'ictères gravidiques notent que la durée de la jaunisse après l'accouchement est "étonnamment uniforme". La durée moyenne étant de 11 jours environ. Si nous regardons notre tableau nous voyons que la plupart des observations signalent : 1 ou 2 semaines.

En fait, il semble que cette limite ne soit pas aussi stricte et que la statistique de portant sur un petit nombre de cas, soit cependant assez près de la réalité :

17 femmes - disparition en 2 semaines.
4 femmes - Disparition en 3 semaines.
1 femme - Disparition en 5 semaines.

De toutes façons, il n'y a jamais de séquelles.

III - Notre observation est particulièrement intéressante car c'est la seule, à notre connaissance, où l'on ait pratiqué une laparotomie exploratrice.

Celle-ci a permis de voir l'état du foie : il était de volume, de couleur, de consistance normaux, la vésicule était collabée. Une seule observation comporte un compte-rendu laparoscopique (la malade de Mr. JULIEN-BESANCON) : le foie est aussi de volume et de couleur normaux, la vésicule est petite;

La cholangiographie per opératoire a montré un bon débit à 13 cm mais une absence d'opacification du duodénum faisant peut-être soupçonner une anomalie oddienne ? Mais elle fut faite très rapidement à cause de la grossesse, les voies biliaires étaient de calibre normal.

D'autre part, nous avons pu étudier heure par heure quantitativement et qualitativement le "déblocage de la rétention biliaire" grâce au drain de cholécystotomie.

Nous avons pu remarquer que l'intervention ne modifie en rien la rétention : aucun écoulement ne se produit.

Nous avons eu aussi la surprise de voir 4 heures après l'avortement, une bile épaisse verdâtre, couler dans le bocam, et la déception de voir cet écoulement qui annonçait la guérison rapide et cesser, et faire place à une sécrétion de liquide à peine teinté qui malgré tous nos efforts n'arrivait pas à s'enrichir en bilirubine. Nous pouvions en effet facilement, grâce au drain confirmer hélas l'échec de plusieurs thérapeutiques essayées tour à tour :

- un cholérétique classique : le déhydrocholate de soude;
- l'alfa chymotrypsine I.M., que l'on avait essayée en se demandant si cet enzyme pourrait dissoudre le mucus concrété, supposé constituer un obstacle à l'élimination biliaire.

L'hyaluronidase instillée par le drain, le cortancyl à forte doses, les tubages duodénaux avec sulfate de magnésie sont de même restés sans effet.

Finalement, nous avons assisté en spectateur à la guérison qui s'amorce 6 semaines environ après l'expulsion du fœtus mort, sans que l'on sache pourquoi, tout traitement étant arrêté.

Il nous reste maintenant à envisager le pronostic tant au point de vue maternel que fœtal.

Ce qui manque à notre observation, est la notion de récidive puisqu'il s'agissait d'une primipare.

Nous n'avons pas voulu reprendre ici en détail toutes les observations d'ictères gravidiques récidivants. Nous trouverons dans le tableau ci-contre le résultat des principaux cas publiés.

SVANBORG nous propose l'étude de 6 malades ayant eu chacune 2 à 3 grossesses ictériques et il remarque qu'il n'y avait aucun cas où la grossesse suivante ait été anictérique, autrement dit, le pourcentage de récidive est égal à 100 %.

THERLING étudie une série de 22 cas d'ictère gravidique avec prurit. Il estime que "le danger de prurit de la grossesse suivante est d'environ 70 % (en fait, 50 à 86 %), cela signifie que les femmes qui ont eu un ictère lors d'une grossesse risquent d'avoir une récidive de plus de 50 % des cas".

Tout le problème du pronostic maternel est dans le danger de récidive dont nous venons de parler. Il ne persiste pas de séquelles

hépatiques décelables biologiquement ni histologiquement entre les grossesses, mais la littérature n'offre guère de documents permettant de préciser la qualité de cette guérison à long terme.

Le pronostic foetal est beaucoup plus sombre. L'accouchement est bien souvent prématuré nous l'avons vu, et tout le pronostic foetal dépend de la date de l'accouchement et du poids de naissance. Par contre, il n'a jamais été signalé de malformations congénitales : si l'enfant naît à terme ou presque, il sera normal.

En fait, si nous voulons voir nettement le pronostic foetal reprenons l'étude de SVANBORG : 10 femmes - 58 grossesses - 17 morts-nés - 41 vivants; sur ces 41 enfants, 21 meurent rapidement. Donc, sur 58 enfants, nous en trouvons 21 vivant au 3ème jour.

En conclusion, et au risque d'être un peu trop catégorique, nous retiendrons ces chiffres : 1/3 morts-nés - 1/3 nés viables meurent rapidement - 1/3 vivants.

RECIDIVES ET PRONOSTIC FOETAL

Auteurs	Nombre de grossesses	Nombre d'ictère	Accouchement	
			vivant	mort-né
CHABROL	3	3	3	0
LANTUEJOUL	3	3	3	0
VIGNES	10	10	1	9
BORREL	5	5	0	5
BECKLING	4	4	4	0
PELL	5	5	5	0
SCHWALM	11	10	1	10
TYLECOTE	8	8	0	8
FRUHINSHOLZ	2	2		
CACHERA	3	3	1	2
CAROLI	3	3	3	0
PAVEL	{ 6	6	5	1
	{ 6	6	3	3
J.BESANCON	2	2	1	1

P A T H O G E N I E

Aucune des hypothèses pathogéniques évoquées jusqu'à présent n'est très solidement appuyée sur des faits, et nous n'apportons guère de lumière sur la question.

I - Il paraît rationnel de rechercher un déterminisme hormonal à cet ictère, à cause des récurrences stéréotypées lors de grossesses ultérieures.

De la persistance de l'ictère, jusqu'à l'accouchement et sa disparition rapide à la délivrance.

Une telle concordance est plus qu'une coïncidence. Il nous semble aussi que l'analogie avec les hépatites cholestatiques d'origine hormono-thérapeutique par la méthyltestostérone ne peut manquer de frapper : BERGMAN l'avait soupçonné en 1936,

SVANBORG l'a repris en 1954 :

Ils ont certains traits communs :

- l'ictère s'accompagne de prurit
- les tests de floculation sont négatifs
- les phosphatases alcalines élevées.
- l'histologie celle d'une cholestase intra-hépatique
- la guérison sans séquelles.

Les dosages hormonaux pratiqués au cours de très rares observations d'ictère gravidique sont contradictoires :

PAVEL : soupçonnait un excès de folliculine et un déficit en progestérone (à cause de l'accouchement prématuré). Pas vérifié.

SVANBORG : un excès de progestérone.

LE BON : note une diminution urinaire des oestrogènes au 7ème mois d'un ictère récidivant (diagnostic histologique : hépatite aiguë).

J. PESANCON: au 28ème jour de l'avortement (diagnostic : hépatite cholestatique note une excrétion urinaire de folliculine de 90 γ . F.S.H. L 96 γ

Dans notre observation : les dosages hormonaux montrent dans les urines de 24 heures, par litre :

5.615 γ de dérivés oestrogéniques
20 mg : de Prénandiol

Chiffres considérés comme normaux au 7ème mois mais de valeur discutable cas pratiqués la veille de l'avortement.

L'autopsie du fœtus est normale dans notre cas, excepté qu'on remarque qu'au 6ème mois les testicules sont déjà dans les bourses, alors que leur migration n'est habituellement terminée qu'au 9ème mois. Or, ce sont "les gonadotrophines placentaires qui en déterminant l'activation endocrine du testicule provoqueraient indirectement la descente à la fin de la gestation" (GIROUD). Que faut-il en penser?

Si nous admettons l'origine hormonale de l'ictère grévidique, il reste maintenant à se demander par quel mécanisme est provoqué l'arrêt du flot biliaire en l'absence d'obstruction extra-hépatique. L'origine fonctionnelle est en effet indiscutable mais doit-on incriminer :

- 1 - un spasme du sphincter d'Oddi ?
- 2 - une inhibition de la sécrétion biliaire ?

(la présence de thrombi biliaires dans les canalicules et les cellules hépatiques étant le résultat plutôt que la cause de la stase biliaire).

Spasme réflexe du sphincter d'Oddi ? On pourrait se demander s'il n'y a pas une oddite ou plutôt une dyskinésie oddienne exagérée par l'état de grossesse et qui expliquerait les crises douloureuses épigastriques et l'absence d'opacification du duodénum au cours de la cholangiographie per opératoire (qui fut faite très rapidement du fait de la grossesse).

SVANBERG en 1954 : pour expliquer la cholostase intra-hépatique incriminait les changements de la dynamique des canaux biliaires d'origine hormonale.

PAVEL pense que l'ictère est dû à un excès de folliculine et au déficit de progestérone. Le foie est "l'organe cible" par suite de l'œdème hépatique dû à l'hyperfolliculinémie, le point de départ est un réflexe qui se déclenche à partir du péritoine péri-utérin et qui aboutit :

- soit à un spasme oddien
- soit à une inhibition de la sécrétion biliaire.

Nous prenons position contre la première hypothèse:

parce que les cholangiographies post-opératoires ont été strictement normales, les voies biliaires de calibre normal, les passages duodénaux satisfaisants. Et surtout parce que la biopsie per-opératoire faite en période ictérique a montré que les canaux biliaires des espaces portes étaient vides, ce qui élimine une obstruction sous-hépatique.

La deuxième hypothèse, l'inhibition de la sécrétion biliaire semble assez séduisante.

Ne peut-on pas envisager à la suite de Monsieur JUSTIN-BESANCON et Mr. PHILBERT la possibilité d'une action directe d'hormones sur le fonctionnement propre de la cellule hépatique, avec comme conséquence possible une modification de la nature physico-chimique de la bile ?

Ce mécanisme avait été envisagé par KAPLAN pour expliquer l'ictère à la méthyl testostérone: le groupe Méthyl interférant dans la synthèse des phospholyses qui, à leur tour, altérerait l'hydratation de la bile qui précipite et forme des thrombi biliaires. D'autres substances telles que le propionate de testostérone ne donnent pas d'ictère.

D'autre part, HEANEY a montré qu'il existe une rétention de la B.S.P. après injection de Méthyl testostérone et non avec le propionate.

Peut-être pourrait on relier ces deux faits et se demander alors si les oestrogènes de notre malade ne seraient pas anormaux (méthylés par exemple) et toxiques pour le foie.

POPPER : à propos de l'hépatite cholostatique après ou sans administration de drogues, pense que c'est une réponse du parenchyme hépatique à une attaque de n'importe quelle sorte. "Le dépôt de bile est le résultat plutôt que la cause de la cholostase qui débiterait par une perméabilité accrue des canaux biliaires, suivie de régurgitation et d'excitation inflammatoire".

On pourrait se demander si une hormone oestrogénique anormale produite durant la grossesse ne pourrait pas être cet agent agressif ?

II - L'étude du "déblocage de la rétention biliaire" qui fut si facile grâce au drain, peut apporter quelque lumière.

Nous voyons que l'intervention ne modifie en rien la rétention : aucun écoulement de bile par le drain dans les suites opératoires.

Ceci est contraire à ce qu'avait noté CATTAN, "dans les cas où l'on intervient par erreur lors d'une cholostase intra-hépatique alors que les voies biliaires sont libres, on note une véritable résurrection après l'intervention et l'écoulement immédiat de bile dans le bocal".

De même PAVEL avait remarqué quelques heures après l'intervention lors d'un ictère cholostation, qu'une bile vert foncée coulait par le drain. On ne peut pas parler d'élimination spontanée de thrombi biliaires ou de régression subite de l'inflammation écrit-il, une explication pathogénique : l'inhibition fonctionnelle de la sécrétion biliaire est levée". Il en rapproche l'anurie fonctionnelle qui cesse immédiatement après l'intervention sur le rein.

Chez notre malade au contraire, il ne se produit aucun écoulement le 31 Mai, jour de l'intervention.

Ce n'est qu'après l'avortement, 4 heures après exactement, que la bile coule épaisse et verdâtre.

Peut-on penser là encore que "l'inhibition fonctionnelle est levée " ?

Pourquoi l'écoulement s'arrête-t-il si rapidement pour ne reprendre que très progressivement deux mois plus tard ?

Autant de questions sans réponse !

Signalons enfin les quelques observations d'ictères gravidiques familiaux :

La malade de BOREEL qui fit des ictères gravidiques récidivants et dont la mère avait elle-même eu un ictère à chaque grossesse, sa malade étant la seule survivante.

La malade de SVANBORG et celle d'AUGUSSEAU dont les soeurs avaient aussi fait des ictères gravidiques.

Pourrait-on évoquer une anomalie hormonale congénitale ?

Telles sont les hypothèses pathogéniques qui nous paraissent les plus probables du fait des récides à chaque grossesse et des analogies entre cet ictère cholostatique et les ictères hormono-thérapeutiques.

III - D'autres hypothèses ont été avancées : signalons pour l'éliminer, une étiologie qui avait été jadis admise :

1 - L'utérus gravide, en comprimant les voies biliaires, agirait comme un obstacle extra-hépatique, ce qui expliquerait l'apparition de l'ictère à une date fixe lors de grossesses successives, en fait cela paraît un peu puéril...

2 - L'ictère gravidique a longtemps été considéré aussi comme une majoration de l'atteinte hépatique, observée au cours de la grossesse.

En effet, dans une grossesse sur deux des modifications biologiques sont notées (KAUFMAN), hypercholestérolémie, augmentation des phosphatases alcalines, perturbation du test de l'excrétion provoquée de la bilirubine.

LANTUEJOUL, cite le cas de 4 grossesses avec ictère, et aggravation à chaque grossesse. Il donne pour titre à cet article : "Accouchement prématuré à répétition par insuffisance hépatique", et conclue : "l'insuffisance hépatique qui se manifeste à l'occasion

de la grossesse est sous la dépendance d'une intoxication : "facteur hépato-nocif de la grossesse".

En fait, les altérations biologiques sont inconstantes et la biopsie a révélé que le foie gravidique était normal (INGERSLEV NIXON).

3 - THORLING distingue deux causes à cet ictère gravidique :

1- cause exogène : "exogenous hepato-toxicum" qui serait une infection urinaire par exemple (mais aucune preuve formelle ne peut être fournie et bon nombre de malades n'avait pas d'infection urinaire).

2- L'existence de modifications neuro-végétatives liées aux perturbations endocriniennes "endogenous hepato-toxicum".

Découvrant ensuite la fréquence des formes cholostatiques d'hépatite virale, on a évoqué une étiologie virale. D'ailleurs, tant que nous ne posséderons pas une méthode sûre et spécifique de diagnostic biologique de l'infection virale, on pourra conserver quelque doute. De plus, "on ne saurait considérer la négativité de la réaction de Mac Lagan, comme une preuve de l'origine non virale de la maladie " (CATTAN).

Un fait curieux est l'existence d'hépatite virale dans les antécédents de plusieurs malades.

a - voici l'observation de Monsieur CATTAN :

Premier ictère à l'âge de 7 ans ayant duré 7 jours.

Deuxième ictère à l'âge de 16 ans, précédé d'un syndrome grippal. L'ictère dure 3 semaines.

A 22 ans, première grossesse. Apparition de l'ictère à 7 mois $\frac{1}{2}$. Accouchement prématuré à 8 mois. L'ictère guérit rapidement. Fait capital, son enfant présente un ictère.

b - Nous pouvons en rapprocher l'observation déjà citée de Monsieur HARDOUIN:

Premier ictère en 1950 : hépatite virale vraisemblable.

Pendant des années, persistance de nausées, et pesanteurs de l'hypochondre droit, augmentées pendant les grossesses : (5 grossesses dont une fausse couche et une extra-utérine).

Ictère prurigineux au 6ème mois d'une 6ème grossesse, avec accouchement prématuré au 8ème mois. Les voies biliaires sont normales à la radiographie. L'enfant présente un ictère les deux premiers mois.

S'agit-il d'une réinfection (car le nouveau-né présente un ictère) ou d'une récurrence de l'hépatite virale ?

MARTINI croit à un virus latent qui se manifesterait à chaque grossesse.

En fait, l'étiologie virale semble bien improbable car tout un faisceau d'arguments s'y oppose :

- { - aucun signe prodromique
- { - précocité et intensité du prurit
- { - longueur de l'évolution rythmée par la grossesse
- { - récidives stéréotypées survenant au même mois pour chaque malade.

CONCLUSION

Actuellement il semble que les signes cliniques, biologiques, histologiques, évolutifs de l'ictère gravidique cholostatique en fassent une entité bien définie : son évolution prolongée, sa curabilité par l'accouchement, ses récidives, son pronostic favorable mais entraînant un accouchement souvent prématuré, permettent d'en établir l'individualité.

Malheureusement, l'étiologie demeure encore bien mystérieuse. Il semble que l'on doive le rapprocher des ictères hormono-thérapeutiques mais la nature de la lésion est encore inconnue.

Au terme de cette étude, il nous reste à tirer des déductions pratiques.

- 1 - Aurions-nous pu adopter une attitude différente ?
- 2 - Que ferons-nous si un autre cas se présente ?
- 3 - Que dire aux malades qui demandent conseil pour une éventuelle grossesse ultérieure ?

1 - Nous insisterons sur les problèmes pratiques posés par ces 3 crises douloureuses. En effet, méconnaître une lithiase du cholédoque aurait pu avoir des conséquences graves et nous étions complètement bloqués en ce qui concernait les explorations :

- le tubage duodénal était impossible
- la radiographie ne pouvait être utilisée
- par sécurité on se refusait à pratiquer une ponction biopsie.

La laparoscopie a été proposée mais on a pensé qu'elle serait probablement difficile et aussi dangereuse qu'une laparotomie. Il nous a semblé plus sage de s'orienter d'emblée vers la chirurgie.

Nous avons alors préféré faire courir le risque d'une intervention inutile pour la mère et dangereuse pour le fœtus. Ce risque pour le fœtus nous paraissait admissible dans l'hypothèse d'une

lithiase du cholédoque et nous a paru admissible également dans celle d'une hépatite gravidique en raison de la gravité du pronostic foetal dans cette maladie.

Néanmoins, nous gardons le regret d'avoir fait courir un risque supplémentaire au foetus parce que cette femme avait peu de chance de mener à terme une grossesse ultérieure en raison du potentiel récidivant de l'hépatite cholestatique de la grossesse.

2 - S'il se présentait un nouveau cas, avec des crises douloureuses épigastriques analogues, nous préfèrerions la laparoscopie qui nous montrerait l'absence de distension, vésiculaire et de coloration verdâtre du foie, et qui aurait moins de chance d'interrompre la grossesse qu'une laparotomie exploratrice.

3 - Nous n'avons pas cru devoir ajouter à l'anxiété de la malade en lui révélant que des grossesses ultérieures risquaient d'avoir la même évolution, puisque nous sommes encore totalement désarmés au point de vue thérapeutique.

Nous n'avons pas voulu révéler immédiatement à Madame M... des appréhensions déjà dures à supporter pour son mari, d'autant plus que la menée à terme d'une nouvelle grossesse n'est peut être pas sans espoir.

C O N C L U S I O N S

L'observation d'une hépatite cholestatique de la grossesse, forme rare et très spéciale d'ictère au cours de la gestation, dans le service du Professeur Charles DEBRAY, nous a conduit aux conclusions suivantes :

1°- Elle présente certains aspects typiques conformes à nombre de cas antérieurement publiés :

- absence de syndrome prodromique,
- fréquence, précocité, intensité du prurit,
- formule biologique de rétention mécanique,
- gravité du pronostic foetal du fait de l'accouchement prématuré.

2° - L'intégrité des voies biliaires extra-hépatiques est confirmée à la cholangiographie pré et post-opératoire.

3°- Une biopsie large, faite à la 6ème semaine de l'ictère, montre l'image histologique de cholestase intra-hépatique avec absence de signes de dégénérescence, présence de thrombi-biliaires dans les canalicules, sans aucune distension des canaux biliaires des espaces portes.

4°- Il manque à notre observation, pour être complète, l'argument diagnostique fondamental, qui est la récidive de l'ictère au cours d'une 2ème grossesse, car il s'agit d'une primipare.

5°- Le diagnostic de ces hépatites cholestatiques de la grossesse se pose avec les autres causes d'ictère survenant chez la femme enceinte, surtout l'hépatite virale de rencontre et l'ictère lithiasique.

6°- Notre contribution à la description de l'hépatite cholestatique de la grossesse se limite aux points suivants :

a - Il existe des formes inhabituelles et trompeuses :

- douleurs épigastriques simulant l'ictère lithiasique,
- abaissement prolongé du taux de la sérum-albumine, signe non rencontré en général dans les hépatites de cholestase.

b - L'évolution peut se faire en deux temps, vers l'amélioration, amélioration très brève dans les heures suivant l'interruption de la grossesse puis beaucoup plus lente, débutant six semaines plus tard. L'intervalle entre ces deux temps est marqué par un étrange écoulement d'un liquide transparent au drainage vésiculaire.

c - L'échec d'un certain nombre de thérapeutiques, échec aisément vérifié par la sonde de cholécystostomie cholérétique, corticothérapie, tubages duodénaux, alpha-chymotrypsine.

7°- La pathogénie de cette hépatite cholestatique de la grossesse reste inconnue. On a tendance à la rapprocher de certains ictères thérapeutiques (chlorpromazine - méthyl testostérone) en invoquant soit une inhibition de l'excrétion de la bile hors de la cellule hépatique, soit une inhibition de sa formation intra-cellulaire.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur Ch. DEBRAY.

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE.

B I B L I O G R A P H I E

- ALBOT La cholostase intra-hépatique chronique.
Arch. Mal. App. Digestif. et mal. nutrition.
1957 - 46 - 557-78.
- AUGUSSEAU Ictères récidivants.
Thèse 1958 - dact.
- BRET J. SENEZE Les ictères au cours de la grossesse.
Rev. Int. d'Hépatol. VII - Juillet 1957 - 557-78.
- BRET - SENEZE Les ictères au cours de la grossesse
Rev. du Praticien. T.VIII n° 9, 963-73
- CACHERA - CAROLI
Maladies du foie et des voies biliaires.
Editions médicales - Flammarion
- CACHIN-LEVY Ictères de la chimiothérapie
Rev. Prat. 1958 - T.VIII, n° 9, 975-85
- CAROLI Les ictères par rétention - Masson - 1957.
- CAROLI - PARAF - ETEVE
La cholostase intra-hépatique aiguë et subaiguë.
Arch. Mal. app. digestif et mal. nutrition
1957 - 46 - 229-74.
- CAROLI-PUYO Les ictères au cours de la grossesse
Entretiens Bichat - 1954
- CAROLI - PUYO - Melle RANCON
Remarque sur les hépatites ictérogènes de la grossesse
Sem. Hôp. Paris - 30 - n° 27 - 1954 - p. 1692-1701
- CATTAN (R) - CATTAN (A)
Ictère et grossesse
Rev. Int. Hépatol. IX - n° 4 - 1959
- CATTAN Traitement de la cholostase intra-hépatique
Arch.

- CHABROL Les ictères - Masson 1932
- DORFLER Hépatite épidémique et grossesse
Munch. Med. Woch. 99 - 45 - 8 Nov. 1957
- EZES - BOURDON
Les hépatites ictérogènes d'allure virale au cours de la gestation.
Gyn. et Obst. 1956 - T.55 - n° 3 - 288 - 311.
- FRUHINSHOLZ A propos de la pyélite gravidique
In Bull. Soc. Obst. Gyn. 1929, 142
- HEANEY et WHEDON
J. Laboratory clin. medical. 1958, 52, 169-76.
- INGERSLEV et TEILUM
Ictère pendant la grossesse.
In Acta Obst. Gyn. Scandinavia. 1951 - 31 - 74-89.
- JUSTIN-BESANCON - PEQUIGNOT
Ictère à la chlorpromazine
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris - 1957 - n° 3 - 48 - 58.
- JUSTIN-BESANCON - PHILBERT
L'ictère gravidique récidivant
Revue Med. de France - Fév. 1959 -
- KAPLAN Jaundice due
Gastro-entérologie - 1956 - 31 -
- KATZ - VELASCO-MANZUR
Ictericia del embarazo
Rev. Med. Chili - 89 - 2 Fév. 1961.
- KELLER - SACREZ
Hépatite ictérogène et grossesse
Soc. Nat. Gyn. Obst. Strasbourg - Mars 1961 -
- LACOMME Ictère et gestation
Maternité fév. 1957 - 6 - n° 2 - 47-58.
- LANTUEJOUL - CHAMBRAUD
Accouchements prématurés à répétition par insuffisance hépatique.
Gyn. et Obst. 1954 - 53 - n° 3 - 305-308

LANTUEJOUL - CHAMBRAUD

Accouchements prématurés au cours des ictères gravidiques récidivants.
Gyn. et Obst. 1954 - 53 - n° 12

LE BON - CLAUDE - TRICOIRE

L'ictère gravidique récidivant
Algérie Med. Vol. 65 - n° 3 - Mars 1961

LEPAGE

Contribution à l'étude de la pyélmyhite dite gravidotoxique
Thèse - Paris 1934

MILLAR

La signification de l'ictère au cours de la grossesse.
J. of obst. and gyn. Brit. Emp. 1954 - 61 - 405.

NIXON - EGELI - LALQUEUR

Icterus in pregnancy
J. of obst. and Gyn. Brit. Emp. Oct. 1947 - vol.54 n° 5 - p. 642 - 652

PAVEL - CEAUSI - GARTENBERG

L'ictère récidivant au cours des grossesses successives.
Rev. Intern. Hépatol. VII - 1957 - n° 4 - 317-323.

PAVEL - VELCIU

La physiopath. de la cholostase intra-hépatique au cours de l'ictère épidémique dit catarrhal.
Arch. Mal. app. digestif et mal. nutrition. 1957 - T. 46 - 317-354

PAYET - PENE

A propos de 200 cas d'ictère en milieu Africain.
Bull. Soc. Med. Af. Noire langue Fce. IV - n° 3 - 3ème trimestre 1960.

PERREAU

Ictères récidivants au cours grossesse.
Arch. Mal. App. Digestif 1953 - p. 1394

POPPER - SZANTO

Gastro-e, térologie 1956 - 31 - 683.

PUYO

Contribution à l'étude de certains ictères de la grossesse
Thèse - Paris 1953 - Dact.

PHILBERT - J.P. ETIENNE

L'ictère idiopathique récidivant.
Entretiens de Bichat 1959 - 249-255

SCHWALM

Rezidivrerender
Schwanguschaftoki Zentrable f. Gyniik. 1932 - 16 -

SVANBORG - OHLSSON

Acta Obst. et Gynec. Scandinavia - 33 - 1954

SVANBORG - OHLSSON

Recurrent jaundice of pregnancy
Am J. of Medecine 27 - Juillet 1959 - 40-49

THORLING

Jaundice in pregnancy
Acta med. Scandinavia - 1955 - V - 151 - supp.302.

TROCELLIER

Les ictères récidivants au cours des grossesses successives.
Thèse Paris 1955 - n° 500 t 58 p. dact.

VAN-WOERT - KIRSNER

Idiopathie Jaundice of Pregnancy
Gastro-entérologie - 40 - 5 - 633 - Mai 1961.

VIGNES

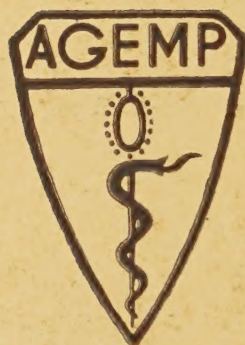
Maladie des femmes enceintes.
1935 - T.II, 28-51 - Masson

YI - YUNG - HSIA

Etude systématique de l'hépatite infectieuse au cours de la grossesse.
Journal of Pediatrics 1952 - 41 - p. 13

ZONDECK - BROMBERG

Infections hépatite in Pregnancy
Journal of the Mount Sinai Hospital
1947 - T.14 - X - 222-242.



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V •

Téléphone : ODÉon 58-90